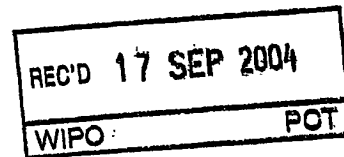


P4 L2

PCT/CZ2004/000050  
24.08.2004

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ



potvrzuje, že  
PLIVA-LACHEMA a.s., Brno, CZ

podal(i) dne 26.8.2003

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-2305

a že připojené přílohy se shodují úplně  
s původně podanými přílohami této přihlášky.

*Eva Schneider*

Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V Praze 004



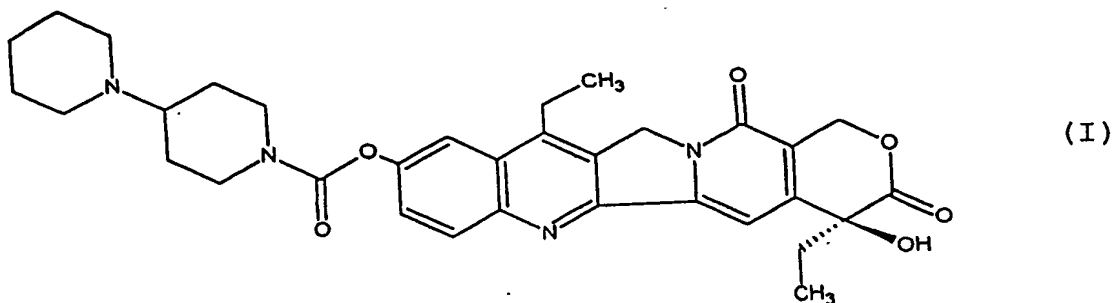
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

181602/KB

Způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu

### Oblast techniky

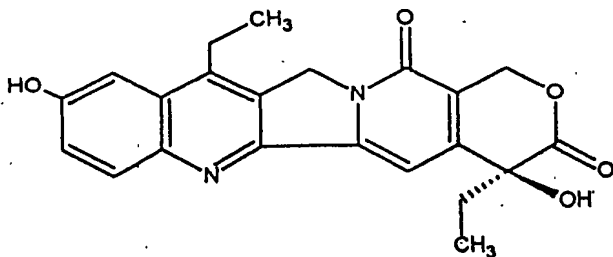
Vynález se týká způsobu výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu vzorce I



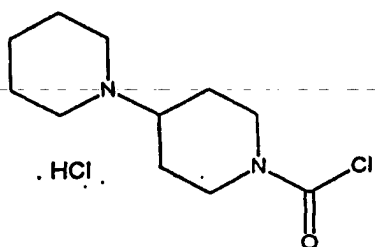
7-Ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecin, zkráceně uváděný jako irinotekan-báze, se používá k výrobě cytostaticky účinného trihydrátu irinotekan-hydrochloridu, který se používá v rámci léčení rakoviny plic a konečníku a který je inhibitorem topoizomerázy.

### Dosavadní stav techniky

7-Ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecin byl až dosud připravován kondenzací 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu vzorce



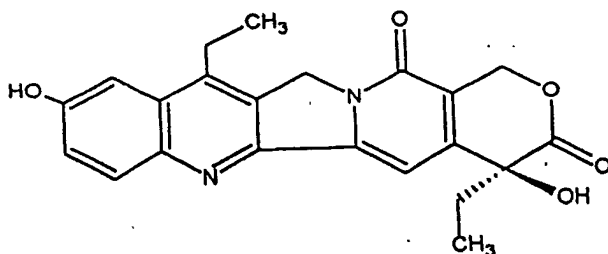
s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem vzorce



v pyridinu při teplotě místnosti. Tento způsob přípravy byl popsán v patentu US 4 604 463. Nevýhodou tohoto způsobu výroby irinotekan-báze je, že při kondenzaci vznikají barevné nečistoty, které se po reakci musí odstranit adsorpcí na sloupci silikagelu a následnou rekrystalizací z ethanolu. V těchto čistících stupních dochází ke značným ztrátám finálního produktu a tak se výtěžek tohoto způsobu pohybuje okolo 64 %. Navíc se musí provést oddestilování pyridinu, extrakce chloroformové vrstvy roztokem uhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného a sušení chloroformové vrstvy síranem hořečnatým. Je proto hledán způsob výroby irinotekan-báze, který by neměl výše uvedené nedostatky. Tohoto cíle je dosaženo způsobem podle vynálezu.

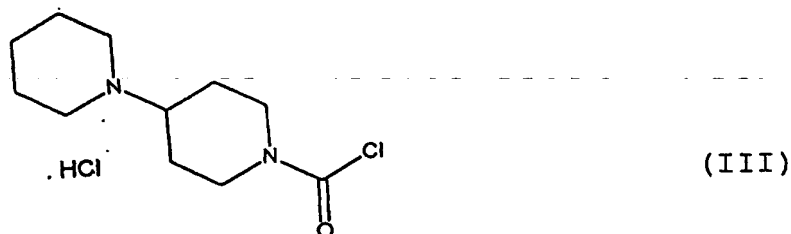
#### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin vzorce II



(II)

kondenzuje s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem vzorce III



v polárním aprotickém rozpouštědle, například v acetonitrilu, a v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu. Kondenzace probíhá v suspenzi, přičemž v polárním aprotickém rozpouštědle je rozpuštěn jen 4-dimethylaminopyridin, zatímco 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin a 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochlorid zůstávají v polárním aprotickém rozpouštědle nerozpuštěny. 1-Chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochlorid se při kondenzaci výhodně používá v množství 1,3 až 3 mol, výhodněji v množství 1,6 až 1,9 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. 4-Dimethylaminopyridin se při kondenzaci výhodně používá v množství 1,5 až 4 mol, výhodněji v množství 1,8 až 2,2 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. Polární aprotické rozpouštědlo se při kondenzaci výhodně používá v množství 400 až 600 mol, výhodněji v množství 430 až 460 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. Teplota, při které se kondenzace provádí, se výhodně pohybuje od 70 do 80 °C, výhodněji činí 73 až 77 °C.

Po ukončení kondenzace se přítomné balastní látky, tvořené například 4-dimethylaminopyridinem, 4-piperidinopiperidinem a močovinou, odstraní promytím získané irinotekan-báze polárním aprotickým rozpouštědlem, zejména acetonitrilem. Výtěžek kondenzace je minimálně roven 94 % a obsah irinotekan-báze v získaném produktu, stanovený vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, je minimálně roven 98 %.

Hlavní výhodou způsobu podle vynálezu je, že při něm dochází pouze k nepatrným ztrátám finálního produktu při

zpracování reakční směsi po kondenzaci a že při kondenzaci nevznikají barevné balastní sloučeniny.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

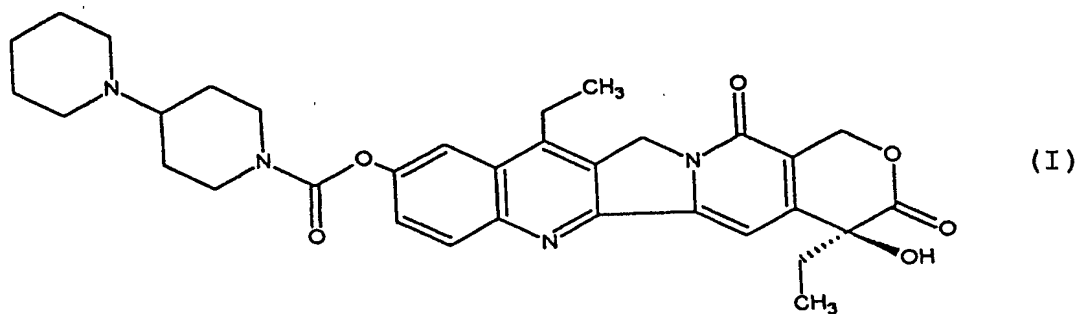
Do kádinky umístěné v ultrazvukové lázni se předloží 10 g (0,0247 mol) 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu a 99 ml acetonitrilu. Suspenze se míchá v ultrazvukové lázni dokud není zhomogenizována. Potom se suspenze kvantitativně převede do tříhrdlé Kellerovy baňky opatřené mechanickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem. Do prázdné kádinky se opětovně předloží 6,2 g krystalického 4-dimethylaminopyridinu (0,0502 mol) a 40 ml acetonitrilu. Směs se míchá až do okamžiku, kdy dojde k rozpuštění krystalického podílu. Potom se získaný roztok kvantitativně přidá k suspenzi 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. Do prázdné kádinky se se potom předloží 13,6 g (0,0434 mol) 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridu a 79 ml acetonitrilu. Suspenze se míchá v ultrazvukové lázni dokud nedojde k její homogenizaci. Tato suspenze se kvantitativně převede do tříhrdlé Kellerovy baňky obsahující 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin a 4-dimethylaminopyridin v acetonitrilu a do baňky se přidá ještě 382 ml acetonitrilu. Získaná reakční suspenze se v Kellerově baňce míchá po dobu 5 hodin při teplotě 75 °C. Po dvou hodinách světle žlutá suspenze ještě více zhoustne a přechází na kávově bílou suspenzi, což je ukazatelem správného průběhu reakce. Po 5 hodinách reakce se suspenze ochladí na teplotu 18 až 20 °C a zfiltruje a filtrační koláč se promyje 300 ml acetonitrilu. Po odsátí acetonitrilu se 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] karbonyloxykamptothecin převede do sušárny, kde se suší při teplotě 60 až 65 °C do konstantní hmotnosti. Získá se 14,1 g 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu (výtěžek 94,3 %). Obsah 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyl-

oxykamptothecinu v získaném produktu, stanovený vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, činí 98,9 %.

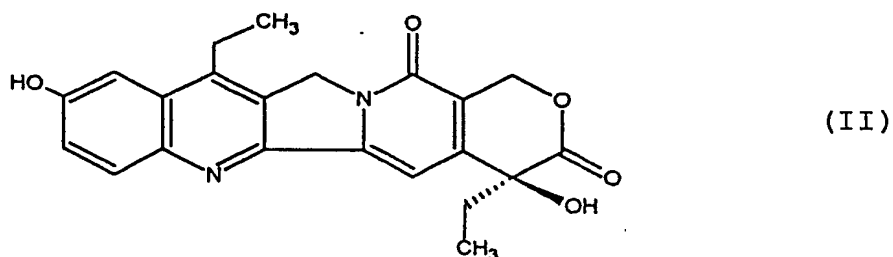
---

## P A T E N T O V É      N Á R O K Y

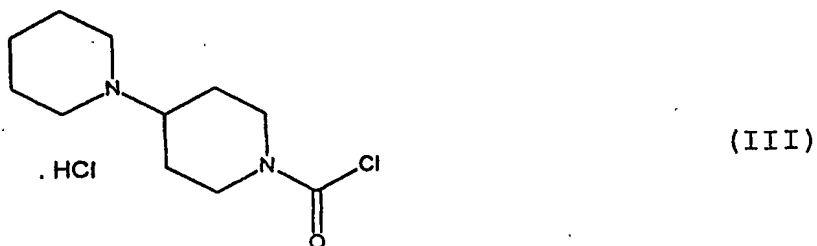
1. Způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu vzorce I



v y z n a č e n ý    t í m, že se 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin vzorce II



kondenzuje s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem vzorce III



v polárním aprotickém rozpouštědle, například v acetonitrilu, v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochlorid použije v množství 1,3 až 3 mol, výhodně v množství 1,6 až 1,9 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu.

3. Způsob podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n ý t í m, že se 4-dimethylaminopyridin použije v množství 1,5 až 4 mol, výhodně v množství 1,8 až 2,2 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu.

4. Způsob podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n ý t í m, že se polární aprotické rozpouštědlo použije v množství 400 až 600 mol, výhodně v množství 430 až 460 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu.

5. Způsob podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n ý t í m, že se kondenzace provádí při teplotě 70 až 80 °C, výhodně při teplotě 73 až 77 °C.

Zastupuje:



## Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby 7-ethyl-10-[ 4-(1-piperidino)-  
-1-piperidino] -karbonyloxykamptothecinu

Způsob výroby 7-ethyl-10-[ 4-(1-piperidino)-1-piperidino] -  
karbonyloxykamptothecinu kondenzací 7-ethyl-10-hydroxykampto-  
thecinu s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem  
v polárním aprotickém rozpouštědle v přítomnosti  
4-dimethylaminopyridinu.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**